

Aus der Universitätskinderklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger)

**Die Pankreasfermente im Duodenalsaft
bei entzündlichen Erkrankungen im Kindesalter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
LÉON STREBEL
von Aristau (Aargau)

1958
Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätskinderklinik Basel
(Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger)

**Die Pankreasfermente im Duodenalsaft
bei entzündlichen Erkrankungen im Kindesalter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
LÉON STREBEL
von Aristau (Aargau)



1958
Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. A. Hottinger

Tag der Promotion: 12. März 1958

Sonderdruck aus «Helv. Paed. Acta»
Vol. 13 (1958), Fasc. 4, p. 363-379

Da sich bei den verschiedensten entzündlichen Krankheiten oft krankhafte Erscheinungen seitens des Darmes und bei Kindern sogenannte «sekundäre Dyspepsien» einstellen, haben wir uns gefragt, ob diesen Ernährungsstörungen nicht eine vorübergehende Verdauungsinsuffizienz infolge einer verminderten Pankreasfunktion zugrunde liege. Manche Autoren vermuten, daß das Pankreas weit häufiger, als allgemein angenommen wird, im Sinne einer Begleitpancreatitis direkt betroffen sei und damit eine Dysfermentie bedingen könne.

Bei dieser Fragestellung schien es uns zweckmäßig, das Verhalten der Pankreasfermente in Fällen parenteraler Infekte akuter und chronischer Art zu untersuchen. Zum Verständnis der Vorgänge und zur kritischen Betrachtung der Untersuchungsmethodik wurde eine Orientierung über die Physiologie des Pankreas notwendig. Ferner mußte zum Vergleich die Pathologie der Fermentleistungen des Pankreas klargestellt werden.

Es sei gleich vorangestellt, daß es an unserem Untersuchungsmaterial nicht gelang, eine wesentliche Beeinträchtigung der Pankreasfunktion im Sinne unserer speziellen Fragestellung zu sichern, daß aber immerhin eine Dysfermentie in Form der Dissoziation der Fermentleistungen nachgewiesen werden konnte.

Vorbemerkungen zur Physiologie und zur allgemeinen Methodik der Pankreasfunktionsprüfung

Aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen ist bekannt, daß das Pankreasgewicht bei Kindern ungefähr proportional dem Körpergewicht wächst, d. h. von ca. 3 g in der Neugeborenenperiode (Durchschnittskörpergewicht 3,4 kg) auf ca. 40 g im 14. Altersjahr (Durchschnittskörpergewicht 48,8 kg) (69). Die größten Leistungssteigerungen erfolgen parallel der histologischen Differenzierung des Organs im ersten Lebensjahr. Die *Lipase* ist im Duodenalsaft bald nach der Geburt in reichlichen Mengen vorhanden, zu einem geringeren Grade auch das *Trypsin*. Mit Ende der Säuglingsperiode erreicht die *Lipase* einen Höchstwert, den sie später wieder etwas unterschreitet. Zu diesem Zeitpunkt erscheint die *Diastase* erst in bedeutendem Ausmaß im Duodenalsaft. *Trypsin* nimmt im frühen Kindesalter langsam zu und sinkt nach dem 2. Lebensjahr auf den späteren Normalwert ab. Nach *Klump* und *Neale* erreicht die *Diastase* ihren Maximalwert erst zwischen dem 6. und 9. Jahr und geht danach auf etwas niedrigere Werte zurück.

Es seien hier in Tab. 1 die Mittelwerte der Pancreasfermente im Duodenalsaft nach Andersen (5) wiedergegeben.

Tabelle 1

Lebensalter	Diastase *	Trypsin *	Lipase **
0- 2 Monate	4	137	21
3- 6 Monate	25	139	26
7-12 Monate	114	250	34
2. Lebensjahr	177	262	19
3.-5. Lebensjahr	244	195	19

* Einheiten pro cm³ Duodenalsaft:
für Diastase nach W. C. Davison,
für Trypsin nach J. H. Northrop.

** Einheiten pro 100 cm³ Duodenalsaft, modifiziert nach Willstätter.

Es besteht also kein Zweifel darüber, daß die äußere Sekretion des Pancreas während des Säuglingsalters eine Entwicklung im Sinne einer «werdenden» Funktion durchmacht (30, 42).

Im Sekretionsmechanismus des Pancreas sind zwei Teilfunktionen auseinander zu halten: einerseits die Abgabe von Wasser und der darin gelösten, hauptsächlichsten Elektrolyte Na, K, HCO₃ und Cl (HCO₃ und Cl verhalten sich umgekehrt proportional zueinander), die zusammen eine dem Blut angenähert isotonische Lösung bilden, und andererseits die Ausschüttung des Fermentgemisches (76). Die Differenziertheit in der Sekretionsleistung des Pancreas tritt darin zutage, daß Flüssigkeits- und Salzabgabe selektiv auf Sekretin in Gang kommt, während die Fermentabgabe durch Pancreozymin gefördert wird. Sekretin und Pancreozymin werden physiologischerweise neben Hepatokinin, Cholecystokinin und Enterokrinin von der Duodenalschleimhaut auf den Reiz der Magensalzsäure und des Magenenchymus hin in das Blut abgegeben (23).

Ferner unterliegt das Pancreas den nervösen Einflüssen des Vagus, dessen Reizung – psychisch oder pharmakologisch – zu einem Abfluß von fermentreichem, aber dickflüssigem und wenig Bicarbonat enthaltendem Pancreassaft führt. Der Einfluß sympathischer Nerven ist noch nicht deutlich erfaßt; es ist aber bekannt, daß gleichsinnig mit der Veränderung der Blutzufuhr die Sekretion des Pancreas zu- oder abnimmt. Die Durchblutung ist eventuell über sympathische Bahnen gesteuert.

Auch die Galle vermag, sobald sie in das Duodenum gelangt ist, über die Darmschleimhaut die Pancreassekretion auszulösen.

Je nach Art des Reizes wird ein typisch zusammengesetzter Pancreassaft sezerniert. So wird auf Salzsäure hin reichlich wäßriger, alkalischer Saft mit geringem Fermentgehalt abgegeben. Das gleiche geschieht nach Sekretin (23). Eiweiße und Fette hingegen sowie auch ihre partiellen Abbauprodukte rufen eine kräftige Fermentausschüttung in einer nur geringen Saftmenge hervor. Kohlenhydrate allein sind nicht in der Lage, sekretorisch auf das ruhende Pancreas zu wirken; sie verstärken aber in mäßiger Weise die Fermentabgabe eines schon sezernierenden Pancreas.

Die drei klassischen Pancreasfermente, Diastase, Trypsin und Lipase, lassen sich heute gemäß ihrer Wirkungsart weiter unterteilen, und zwar in eine α - und eine β -Amylase, eine einzige Lipase, und in vier proteolytische Enzyme: Trypsin, Chymotrypsin, eine Peptidase und eine Kollagenase (23, 76). Diese Fermente werden alle gemeinsam in den Acinuszellen synthetisiert und in Form der Zymogengranula gespeichert. Im sezernierenden Pancreas konnte im Tierversuch ein Schwund dieser

Zymogengranula beobachtet werden bei gleichzeitigem Gewichtsverlust des Pankreas (28).

Man vermutet, daß auf einen Reiz nur dasjenige Fermentgemisch abgegeben wird, das in den Zymogengranula bereitgestellt ist. Der Gehalt der Einzelkomponenten im Gemisch scheint nicht an den «spezifischen» Reiz angepaßt zu sein.

Gemäß dem Gesetz über die Invariabilität der Funktion ausdifferenzierter Zellen und der Gültigkeit des Alles-oder-Nichts-Prinzips auf der elementaren Zellstufe, müssen die mengenmäßigen Anteile der Einzelkomponenten in einem gewissen, noch nicht näher bekannten Verhältnis zueinander stehen («Parallelismus der Fermentkonzentrationen») (10, 50). An Gesunden ist dies nachgewiesen (81, 82).

Dies schließt nicht aus, daß sich die mengenmäßigen Anteile der Einzelkomponenten untereinander verschieben können, nämlich dann, wenn der Reiz auf die Synthese der Fermentvorstufen einen Einfluß hat. Wie *Farber* und *Sidransky* an Ratten feststellten, geht diese Synthese nicht rasch vor sich. *Grossman*, *Greengard* und *Ivy* zeigten, wie sich die Zusammensetzung des Fermentgemisches verändern kann. Nach Dextrosefütterung erhöhte sich der prozentuale Anteil an Diastase und Lipase; mit Caseinhydrolysat sank der Trypsinanteil ohne absolute Beeinflussung der beiden anderen Fermentanteile (41).

Durch diese Erkenntnisse wird die sogenannte «Dissoziation» der Fermentleistungen unter krankhaften Bedingungen verständlich (50, 81).

Der Gehalt an *Amylase im Serum*, nur teilweise durch das Pankreas bedingt, steht normalerweise nicht in einer meßbaren Korrelation zum Funktionszustand der Drüse (4). Pathologischerweise treten Pankreasfermente vermehrt in das Blut über (44), jedoch können dann nur Diastase- und Lipaseerhöhungen nachgewiesen werden. Trypsin bleibt durch starke Inhibitoren inaktiviert (23).

Es ist anzunehmen, daß das Wasser und die Elektrolyte des Pankreassaftes durch die centroacinären Zellen und die Schaltstückepithelien abgesondert werden (28).

Über die *Rhythmik der spontanen Pankreassekretion* herrschen noch uneinheitliche Ansichten vor. *Boldyreff* betont die Periodizität der Pankreassekretion in Form von Sekretstößen, die alle anderthalb Stunden auftreten und nervös bedingt seien (17). *Goetze* und *Piechowsky* stellten ebenfalls eine deutliche Periodik der Saftsekretion fest mit Sekretionsphasen in Abständen von 55–180 Minuten, in der Hälfte der Fälle auch eine solche in der Fermentsekretion; bei 24-Stunden-Versuchen zeigten sich je zwei längere Sekretionspausen von 2–6 Stunden (38). *Balzer* konnte nur einen rhythmischen Ablauf der Fermentsekretion beobachten (11). *Babkin*, *Thomas*, *Veghelyi* nehmen einen kontinuierlichen Sekretabfluß mit gleichbleibender Fermentkonzentration an, solange kein Reiz eintrifft (10, 75, 82), und eine Steigerung der gesamten Leistungen während der Verdauungsperioden.

Als letzter Punkt zur Physiologie sei noch bemerkt, daß die *stärkste Eiweißsynthese im Organismus im Pankreas* vor sich geht. Bei einer täglichen Saftproduktion von 800 bis 1000 cm³ mit einem Eiweißgehalt von 4,5% werden bis zu 45 g Eiweiß synthetisiert (69). So wird verständlich, weshalb die Pankreasfunktion bei Hunger oder Eiweißmangel rasch betroffen ist. *Farber* und *Popper* zeigten an Ratten, daß die Fermentsynthese direkt vom Vorhandensein gewisser essentieller Aminosäuren abhängig ist (Methionin) (27).

Untersuchung der Pankreasfunktion. Der Duodenalinhalt wird entweder durch Ausfließenlassen oder Absaugen aufgefangen oder in bestimmten Zeitabständen aspiriert, eventuell unter gleichzeitiger Drainage des Magens. Das Spontansekret oder der Duodenalinhalt nach enteraler Reizung mit warmem Wasser, Salzsäure, Äther, Magnesiumsulfat, Pepton, Olivenöl oder Rahm wird untersucht. Als parenterale Reize verwendet man parasymphathikomimetische Substanzen, wie Pilocarpin, Mecholyl, Carbamylcholin oder Cholinclatrat, und vor allem das Sekretin.

Relativ einheitliche Resultate zeitigt der Sekretintest (*Lagerlöf*: nach i.v. Injektion von 16 Katzeinheiten Sekretin pro kg KG [55]; *Gibbs*: in einer Modifikation für Säuglinge und Kinder [36]).

Es ist schwierig, einen Duodenalsaft zu erhalten, der die Pankreasleistung richtig erfaßt. Dies drückt sich unter anderem auch darin aus, daß in der Literatur nur wenig zahlenmäßig übereinstimmende Angaben über Normalwerte, selbst bei ähnlicher Methodik, zu finden sind (24, 82). Sehr häufig wird deshalb der Vergleich von vermutlich pathologischen Untersuchungsergebnissen mit denjenigen einer gesunden Kontrollgruppe ausgeführt, um den Grad der Abweichung besser und sicherer zu erfassen. Generell kann der Grenzbereich des Normalen nur nach unten festgelegt werden, da sich nur Enzymverminderungen klinisch bemerkbar machen, Überschüsse aber keine Symptome nach sich ziehen.

Pathologie der Pankreasfunktion

Bemerkenswerterweise kann eine normale Funktion noch durch 20% des Drüsenparenchyms aufrecht erhalten werden (35).

Bei der *cystischen Pankreasfibrose* (25, 26, 31, 40, 57) ist das Fehlen der drei Fermente charakteristisch (4). In Frühstadien ist die Fermentsekretion nur herabgesetzt (37); sie erlischt allmählich. Ein geringer Diastasewert kann bei schon fehlender Trypsin- und Lipaseaktivität bestehen (5). Es ist dann darauf zu achten, ob er nicht durch das Ptyalin des Mundspeichels bei anacidem Magen bedingt ist.

Die *Cöliakie* (5, 6, 60, 65) zeigt immer normale Fermentwerte (3, 65).

Die *akuten Ernährungsstörungen* (47, 54, 68) sind meist von einer Verminderung der Fermente, besonders der Diastase und des Trypsins begleitet; bei leichtem Krankheitsverlauf ist sie gering und reversibel.

Bei der *Toxikose* (74, 81) pflegt sich auf dem Höhepunkt des Krankheitszustandes eine starke Herabsetzung der Trypsinkonzentration einzustellen, begleitet von einer geringeren Verminderung des Lipasegehaltes und starken Schwankungen im Gehalt an Diastase. Manchmal besteht aber auch ein völliger Fermentaustausfall bis zur Besserung des Allgemeinzustandes.

Chronische Ernährungsstörungen sind generell von einer fermentativen Leistungsstörung des Pankreas begleitet (4, 26). So fällt bei *Eiweißmangel* in der Nahrung vor der Verfettung der Leber und vor dem Auftreten von Ödemen zuerst die Lipase aus; bald fehlt auch Trypsin; am längsten bleibt die Diastase erhalten (80, 84).

Bei *Hungerdystrophie* (18, 19) sind die Fermente ziemlich gleichmäßig herabgesetzt, können sich aber je nach der Dauer des Hungerzustandes und dessen Schweregrad mehr oder weniger rasch erholen (4, 5). Ähnliches gilt für den Fermentaustausfall bei *Kwashiorkor* oder beim *Mehlnährschaden* (72, 77).

Bei verschiedenen *Infektionskrankheiten* kann die Funktion des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen sein (8, 39, 79), besonders bei *Parotitis epidemica* (9, 16, 70), wo das Pankreas in etwa 14% der Fälle wie die Speicheldrüsen erkrankt, eventuell sogar selbständig (33), und bei *Scharlach* (43, 63, 78), wo sich ein toxisch-infektiöses Geschehen abspielt. In beiden Fällen kann ein

Anstieg der Diastase im Blut erfaßt werden (Dysfunktion des Pancreas mit Fermententgleisung und Hypersekretion). Seltener lassen andere Krankheiten, wie Masern, Rubeolen, Diphtherie, Grippe, croupöse Pneumonie, Malaria, eine Beteiligung erkennen.

Die *akute Pancreatitis* ist im Kindesalter sehr selten. Beim Erwachsenen konnte eine gesteigerte Fermentleistung zu Beginn mit rascher Erschöpfbarkeit der Fermentbildung festgestellt werden.

Die *chronische Pancreatitis* ist im Kindesalter ebenfalls sehr selten (20, 48) (beim Erwachsenen mit Verminderung der fermentativen Aktivität im Pancreassekret).

Eine Beteiligung des Pancreas bei *Gallenwegsentzündung, Hepatitis* und *Hepatopathie* (2, 12, 56) drückt sich allgemein in einer Sekretionsinsuffizienz aus (1).

Eine Hyposekretion des Pancreas kann in seltenen Fällen durch eine *Hypoplasie des Pancreas* bedingt sein (32) oder durch einen Restzustand nach einer unter teilweiser Zerstörung des Parenchyms einhergegangenen Entzündung (57).

Als Sonderfall sei noch die *Erythrodermia desquamativa Leiner*, in ihrer geringeren Ausprägung auch *Dermatitis seborrhoides* genannt, angeführt (59). Bei ihr wird ein mit der Schwere des Krankheitsbildes einhergehender Fermentaustausch, insbesondere der Lipase, vorgefunden.

Methodik der Duodenalsaftgewinnung und Fermentbildung bei unserer Untersuchung

Am Kinderspital Basel wird die Duodenalsondierung aus Gründen der Arbeitseinteilung morgens früh, meist um 5 Uhr beginnend, vorgenommen. Die Patienten werden zum Teil durch Verabreichung eines Sedativums (Luminal oder Dromoran in einer dem Alter des Patienten angepaßten Dosierung) 1–2 Stunden vor der Sondierung beruhigt. Am Vorabend haben die Kinder noch die normale Kost erhalten. Eine einläufige, 3–4 mm dicke, leicht steife Gummisonde von ungefähr 120 cm Länge und ohne Metallolive wird in einem ruhigen Zimmer langsam und geduldig bis in das Duodenum vorgeschoben. Diese Prozedur benötigt 20 Minuten bis 2 Stunden. Das Sondenende hat stets freien Abfluß und der Saft, der durch die zwei seitlichen Öffnungen am Sondenkopf eintritt, fließt kraft des Niveauunterschiedes aus. Solange sich die Sonde nur im Magen befindet, fließt das weißliche, schleimig-dünnflüssige, saure Nüchternsekret des Magens ab. Sobald der Sondenkopf aber in das Duodenum übergetreten ist, kommt der gelblich-braune, klare, alkalische Duodenalsaft, der in Schüben abgesondert wird. Er wird in zwei oder mehreren Reagensgläsern aufgefangen und ohne Eiskühlung bis zur Untersuchung höchstens 2 Stunden später aufbewahrt. Fließt der Duodenalsaft nur spärlich ab, so werden 10–20 cm³ körperwarmen Wassers durch die Sonde injiziert, worauf meist sehr bald die Sekretion einsetzt. Der Magensaft wird nicht durch eine zweite Sonde abgesaugt. Die Sondierung wird zeitlich nur so lange ausgedehnt, bis etwa 10–15 cm³, mindestens aber 3–5 cm³, eines einwandfreien, alkalischen Duodenalsaftes gewonnen sind. Die Konzentration der Fermente in diesem Duodenalsaft wird dann gemäß folgenden Bestimmungsmethoden, die seit vielen Jahren routinemäßig angewendet werden, festgestellt.

Diastasebestimmung nach Wohlgemuth. Mit 12 Reagensgläsern wird eine Verdünnungsreihe mit folgenden Verdünnungswerten für den Duodenalsaft hergestellt:

$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$, $\frac{1}{64}$, $\frac{1}{128}$, $\frac{1}{256}$, $\frac{1}{512}$, $\frac{1}{1024}$, $\frac{1}{2048}$, $\frac{1}{4096}$. Dazu wird in jedes Reagensröhrchen 1 cm³ einer 0,85%igen NaCl-Lösung pipettiert und in das erste Röhrchen zusätzlich 1 cm³ Duodenalsaft. Nach gutem Durchmischen wird vom ersten Röhrchen 1 cm³ in das zweite überpipettiert, und so fort bis zum 12. Röhrchen, aus dem 1 cm³ verworfen wird. Nun kommt in jedes Reagensröhrchen 1 cm³ einer 1%igen Stärkelösung, und nach Numerierung der Röhrchen wird die ganze Verdünnungsreihe in einem Wasserbad von 38 Grad für 1 Stunde in den Brutschrank gestellt. Danach wird in jedes Röhrchen 1 Tropfen einer n/50 Jodlösung gegeben und mit etwas Wasser verdünnt. Wo die Stärke nur bis zu Dextrinen abgebaut ist, entsteht rotbraune Färbung. Blaufärbung weist unverdaute Stärke auf. Der Verdünnungswert unmittelbar unterhalb der Blaufärbung gilt als «Fermentwert».

Trypsinbestimmung nach Fuld-Gross. Die Verdünnungsreihe wird gleich wie bei der Diastasebestimmung hergestellt. In jedes Reagensgläschen kommt aber dann 1 cm³ einer 0,1%igen Caseinlösung. Danach werden alle Röhrchen ebenfalls für 1 Stunde in einem Wasserbad von 38 Grad im Brutschrank gehalten. Anschließend gibt man jedem Röhrchen 2 cm³ Puffer (Na-Acetat 68 g, 2n Essigsäure 250 cm³, CaCl₂ crist. 20 g, Wasser auf 1000 cm³) von pH 4,5 zu und einige Tropfen Essigsäure. Wo sich noch unverdautes Casein befindet, tritt Trübung auf. Der Verdünnungswert gerade unterhalb dieser Trübung gilt als «Fermentwert».

Lipasebestimmung nach Freudenberg. In zwei Bechergläsern werden je 5 cm³ Kuhmilch mit einem Fettgehalt von mindestens 3% und ein Tropfen Neutralrot gegeben und mit n/10 NaOH bis zum Farbumschlag nach gelb versetzt. In das eine Gläschen kommt 1 cm³ Duodenalsaft, das andere dient als Kontrolle des Farbtons. Diese beiden Gläser werden in den Brutschrank von 38 Grad gebracht. Nach jeder halben Stunde, insgesamt 4mal, werden nach Zugabe von 3 Tropfen Neutralrot die freigewordenen Fettsäuren im Gläschen mit Duodenalsaft zurücktitriert und die Zahl der verwendeten cm³ n/10 NaOH notiert. Sind nach einer Stunde noch keine Fettsäuren aufgetreten, so gibt man 0,5 cm³ einer 10%igen Lösung von glykocholsaurem Natrium zu, um die Lipase zu aktivieren, falls sie infolge von Mangel an Gallensäuren im Duodenalsaft gehemmt sein sollte. Die Menge der verbrauchten cm³ n/10 NaOH werden nach den 4 Rücktitrationen zusammengezählt und als «Fermentwert» angegeben.

Für diese Methoden wurden als *unterste Grenzwerte im Kindesalter* folgende Werte ermittelt: für Diastase und Trypsin je 512 Einheiten pro cm³ Duodenalsaft, für die Lipase ein Wert zwischen 4,0 und 4,9 cm³ n/10 NaOH ebenfalls pro cm³ Duodenalsaft.

Gliederung des Krankengutes

Wir verfolgten die Krankengeschichten der Kinder, bei denen eine Duodenalsondierung angestellt wurde, aus den letzten 15 Jahren und hielten dabei unser Augenmerk auf die Diagnose, den Krankheitsverlauf und die gefundenen Fermentwerte. Von insgesamt 351 Fällen mußten 133 ausgeschlossen werden. Wir gelangten dann zu folgenden *vier Gruppen*:

1. Vergleichsgruppe von 69 Fällen (sogenannte «Norm»-Gruppe),
2. Gruppe der akuten parenteralen Infekte von 62 Fällen,
3. Gruppe der chronischen parenteralen Infekte von 38 Fällen,
4. Gruppe der enteralen Infektionen von 49 Fällen.

Unter den ausgeschlossenen Fällen befinden sich 68, bei denen die Duodenalsondierung *im Verlaufe des ersten Lebensjahres* ausgeführt wurde. In dieser Periode sind

wegen der Unreife der Pancreasfunktion auch ohne krankhafte Verhältnisse die Fermentwerte sehr häufig unternormal und lassen deshalb den Vergleich mit älteren Kindern nicht zu. Mangels Vergleichsmöglichkeiten haben wir von der Untersuchung dieser Fälle absehen müssen. Es befanden sich darunter 14 Fälle von cystischer Pancreasfibrose.

Im Alter von *über 1 Jahr* fielen 65 Fälle aus, und zwar 10 wegen Pancreasfibrose, 10 wegen Cöliakie, 12 wegen Leber- und Magendarmaffektionen ohne primär infektiöse Genese (Hypoplasie des Pancreas, Duodenalstenose, Trichocephalus, leichter Leberschaden je 1mal, hyperacide Gastritis 2mal, Stenose der ableitenden Gallenwege mit Splenomegalie und Lebercirrhose mit Splenomegalie je 3mal), 8 wegen nicht einzureihender Diagnose und 25 wegen besonderer Krankheitsbilder (Diabetes mellitus [4], Kohlenhydratintoleranz [3], Asthma bronchiale, Gastritis, Myelopathie, Eisenmangelanämie, Neurose [je 2], Glykogenspeicherkrankheit, Fettsucht, Cushing-Syndrom, Lipoidnephrose, multiple Mißbildungen, hämolytische Anämie, rachitischer Zwergwuchs, Hypofunktion des Pancreas [je 1]).

In der *Gruppe der akuten parenteralen Infekte* figurieren vorwiegend Tonsillitis, Angina, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media, Tracheobronchitis, Bronchitis, Bronchopneumonie, grippale Infekte; ferner Cystopyelitis, Cholecystitis, Abszeß, Hepatitis epidemica, Varicellen, Masern, infektiöse Mononucleose, Mumps, Sepsis, Pyodermie, Infektarthritis; oft kombinieren sich diese Krankheitsbilder untereinander.

Die *Gruppe der chronischen parenteralen Infekte* umfaßt Fälle von chronischer Tonsillitis, Sinusitis, Appendicitis, Lymphadenitis, recidivierender Bronchitis, Bronchiektasen, subchronisch-septischem Infekt, Herdnephritis, Pyurie, tuberkulöser Pleuritis und Peritonitis, Lungentuberkulose, Subsepsis allergica, Encephalo-myelomeningitis rheumatica, subakuter Leberatrophie, Lebercirrhose nach fötaler Malaria.

Unter den *enteralen Affektionen* sind häufig zu finden: Gastroenteritis, Duodenitis, Enteritis, Enterocolitis, Colitis, Dyspepsie, Toxikose; ferner Enteritis Gärtner, Salmonellose, E-Ruhr, Paratyphus B, Infektion mit pathogenen Coli.

Die sogenannte «normale» *Vergleichsgruppe* setzt sich zusammen aus Fällen von psychischen Erkrankungen im Kindesalter, funktionellen Beschwerden, Ascaridiasis,

Tabelle 2

Altersverteilung der 218 untersuchten Patienten zwischen 1 und 15 Jahren (unter 1 Jahr wurden keine Bestimmungen berücksichtigt)

	1 Jahr	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	dar- über	Total
«Normale» Vergleichs- gruppe	5	9	10	12	7	11	11	4	0	69
Akute parenterale Infekte	19	14	8	6	8	3	3	1	0	62
Chronische parenterale Infekte	10	5	4	7	4	3	3	1	1	38
Enterale Infekte	14	8	7	4	3	3	5	5	0	49
Total	48	36	29	29	22	20	22	11	1	218

Lambliaosis, Magenhypacidität, vegetativer Dystonie, Asthenie, Obstipation, Magen- und Darmptose, leichten Mißbildungen am Colon oder Sigmoid und aus Beobachtungsfällen ohne krankhaften Befund. Diese Gruppe kann nicht kritiklos als gesunde, normale Gruppe angesehen werden; jedoch dürfte die Pankreasfunktion bei diesen Affektionen nicht wesentlich beeinträchtigt sein.

Ergebnisse

Die prozentuale Häufigkeit der in den vier Gruppen für alle drei Fermente gefundenen Werte wird zuerst tabellarisch (Tab. 3) und dann an Hand einer graphischen Darstellung (Abb. 1) wiedergegeben.

Die Häufigkeitsverteilung der festgestellten Fermentwerte für Diastase, Trypsin und Lipase stimmt in den *Gruppen der chronischen* und *der akuten parenteralen Infekte* im großen ganzen mit derjenigen der sogenannten «nor-

Tabelle 3
Häufigkeitsverteilung der Fermentwerte im Duodenalsaft
(berechnete Häufigkeit in Prozenten)

	Chronische parenterale Infekte (38 Fälle)			Akute parenterale Infekte (62 Fälle)		
	Diastase %	Trypsin %	Lipase %	Diastase %	Trypsin %	Lipase %
9 cm ³ 0,1 n NaOH und mehr			16			19
4096 E und mehr oder 8 cm ³	37	53	29	37	47	26
2048 E oder 7 cm ³	23	21	23	18	19	24
1024 E oder 6 cm ³	21	21	21	16	22	16
512 E oder 5 cm ³	13	5	8	22	10	15
256 E oder 4 cm ³	3	—	—	5	2	—
unter 256 E oder unter 4 cm ³	3	—	3	2	—	—
	Vergleichsgruppe (69 Fälle)			Enterale Infektionen (49 Fälle)		
9 cm ³ 0,1 n NaOH und mehr			16			10
4096 E und mehr oder 8 cm ³	35	49	19	12	33	16
2048 E oder 7 cm ³	30	19	33	29	22	27
1024 E oder 6 cm ³	23	22	21	33	22	25
512 E oder 5 cm ³	10	10	9	20	13	12
256 E oder 4 cm ³	2	—	2	6	2	2
unter 256 E oder unter 4 cm ³	—	—	—	—	8	8

malen» Vergleichsgruppe überein. Es ist keine Abweichung im Sinne der Subfermentie zu ersehen. Bei der Diastase macht sich eine erkennbare Verschiebung unterhalb des Grenzwerts geltend; bei der Lipase werden geringgradig gehäuft höhere Werte gefunden; die Trypsinwerte entsprechen sich völlig.

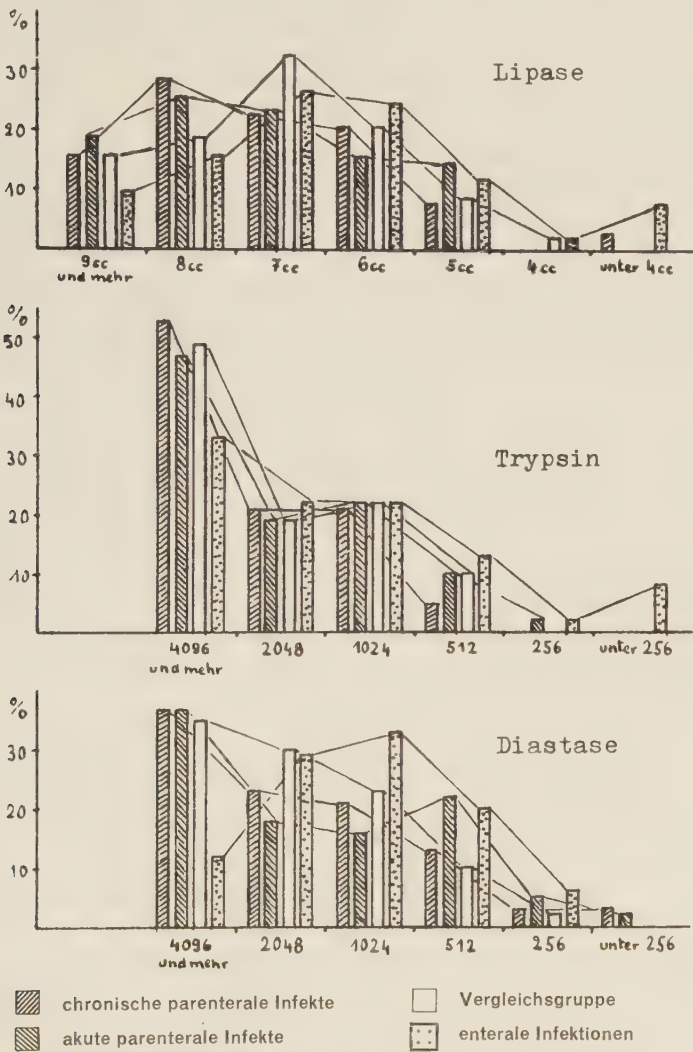


Abb. 1. Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 3. Die Kolonnen, die jeweils einer Gruppe entsprechen, folgen sich bei jedem Wert in derselben Reihenfolge. Auf der Abszisse liegen die Fermentwerte, auf der Ordinate ist die Häufigkeit aufgetragen. Die Höchstpunkte der Kolonnen, die zur selben Gruppe gehören, sind durch Linien verbunden.

Der Vergleich der Fermentwerte bei *enteralen Infektionen* mit der «normalen» Vergleichsgruppe und den beiden anderen Gruppen zeigt eine ziemlich ausgesprochene Herabsetzung der Fermentwerte bei den Patienten mit *enteralen Affektionen*. Die Diastase kommt in höheren Konzentrationen viel seltener vor, um so gehäuft in Richtung des unteren Grenzwertes. Es dürfte deshalb erlaubt sein, von einer Depression des Diastasegehaltes zu sprechen. Ähnliches gilt in geringerem Ausmaß für das Trypsin und die Lipase. Hier fällt zudem die relativ große Zahl der unter die Normzahlen erniedrigten Fermentwerte auf.

Die statistische Genauigkeit für die Abweichung der Häufigkeitsverteilung in den drei Gruppen mit Infekten gegenüber derjenigen der sogenannten «normalen» Vergleichsgruppe wurde mit Hilfe des χ^2 -Tests errechnet (Tab. 4). Statistisch gesichert ist allein die Abweichung der Häufigkeitsverteilung der Diastasekonzentrationen in der Gruppe mit *enteralen Infektionen*. Die Wahrscheinlichkeitszahlen in den anderen Untergruppen sichern jedoch bis zu einem gewissen Grade unsere Folgerungen. Trotzdem kann man eine gewisse Beeinträchtigung der Pancreassekretion auch bei den *parenteralen* Infekten beobachten. Es fielen uns die großen Unterschiede in der Konzentration zwischen dem einen Ferment und den beiden anderen in der gleichen

Tabelle 4

Wahrscheinlichkeit, mit der eine Gruppe, statistisch gesehen, von der sogenannten «normalen» Vergleichsgruppe abweicht

	Diastase %	Trypsin %	Lipase %
Akute parenterale Infekte	92	22	48
Chronisch parenterale Infekte	24	12	35
Enterale Infektionen	97	90	83

Tabelle 5

Schema der sich entsprechenden Konzentrationen (Konzentrationskorrelation)*

Diastase	Trypsin	Lipase
	unter 512	4
unter 512	512	5
512	1024	6
1024	2048	7
2048	4096 und mehr	8
4096 und mehr		9 und mehr

* Die Fermentwerte mit den größten Häufigkeitszahlen haben wir auf dieselbe Stufe gesetzt (2048 für die Diastase, 4096 und mehr für das Trypsin, 8 für die Lipase) und die anderen Werte der Reihe nach auf- und abwärts folgen lassen.

Duodenalsaftprobe auf. Diese Schwankungen kommen in der «normalen» Vergleichsgruppe auch vor, aber wesentlich seltener (in ca. 19% der Fälle). Wir haben deshalb, gestützt auf die Häufigkeitsverteilung der Fermentwerte in der Vergleichsgruppe, in Tab. 5 die sich entsprechenden Konzentrationen aufgeführt.

Jede Duodenalsaftprobe, deren Fermentwerte nicht innerhalb drei Stufen lagen, wurde als «dissoziiert» bezeichnet. Es ergab sich folgendes (Tab. 6):

Tabelle 6
Grad der Dissoziation in den vier Gruppen

	Nicht dissoziiert	Dissoziiert
Vergleichsgruppe (69 Fälle)	56 = 81%	13 = 19%
Akute parenterale Infekte (62 Fälle)	38 = 61%	24 = 39%
Chronische parenterale Infekte (38 Fälle)	16 = 50%	16 = 50%
Enterale Infektionen (49 Fälle)	24 = 49%	25 = 51%

Der statistische Sicherungsgrad in diesem Zahlenmaterial wurde an Hand des t-Testes ermittelt und ergab eine Sicherungswahrscheinlichkeit für die akuten parenteralen, die chronischen parenteralen und die enteralen Infektionen von respektive 74%, 81% und 82%.

Somit ist ernsthaft zu vermuten, daß neben den «enteralen» auch bei den «parenteralen Infekten» eine «Dissoziation» der Fermentleistung des Pancreas vorliegt. Hinter den Fermentwerten «im Bereiche der Norm» verbirgt sich doch eine gewisse Dysfermentie.

Daß in der Vergleichsgruppe schon in 19% der Fälle «Dissoziation» nach den von uns festgelegten Kriterien vorkommt, kann verschiedene Ursachen haben; erstens handelt es sich immerhin nicht in allen Fällen um ganz gesunde Kinder; zweitens ist auch bei den Fermentbestimmungen mit einem gewissen, durch die Methodik bedingten Fehler zu rechnen; drittens ist das aufgestellte Schema etwas willkürlich und wird sicher nicht allen Verhältnissen gerecht.

Leider finden sich in unserem Krankengut nur wenig Patienten, die mehrmals duodenalsondiert wurden, nämlich nur 12 in unseren vier Gruppen: 9 davon bei enteralen Affektionen, 2 bei chronischen parenteralen und 1 bei akuten parenteralen Infekten. Jedoch zeigt sich schon an diesen wenigen Beobachtungen, daß sich die pathologischen und dissoziierten Fermentwerte mit der Genesung wieder normalisieren (Fälle 1–6). Dazu ist aber eine gewisse Zeit erforderlich. Auf Grund unserer Beobachtungen schätzen wir sie auf mindestens 7 Tage. Über kurze Zeit bleiben die Resultate pathologisch (Fälle 7–9). Die Resultate der wiederholten Duodenalsondierungen seien nachfolgend angeführt. Fall 8 zeigt, daß bei Dissoziation die einzelnen Fermente in kürzester Zeit ganz unterschiedlich betroffen sein können. In Fall 10 ist nach anfänglich dissoziierten Fermentwerten eine Dissoziation wahrscheinlich infolge des interkurrenten grippalen Infektes aufgetreten. In den Fällen 11 und 12 sind keine groben Veränderungen im Vergleich der

Tabelle 7
Fermentbefunde bei wiederholten Duodenalsondierungen
unter Anmerkung der dissoziierten Fermentleistungen

		Jahre			Diastase	Trypsin	Lipase	
1.	D. E.	4	Enteritis	15. 4. 43 29. 4. 43	1024 1024	2048 1024	0 5,4	*
2.	H. L.	11	Enteritis	5. 10. 43 12. 10. 43	2048 512	512 1024	1,3 5,7	*
3.	G. H.	8	Duodenitis	25. 5. 48 8. 6. 48	2048 1024	2048 512	9,7 6,0	*
4.	S. E.	1½	Paratyphus B	13. 5. 55 22. 6. 55	256 512	ü. 4096 1024	1,6 4,8	*
5.	S. H.	14	Enterocolitis chronica	6. 1. 56 23. 4. 56	256 1024	2048 2048	8,9 7,3	*
6.	A. J.	2	Recid. Tonsillitis	27. 1. 55 15. 2. 55	64 1024	ü. 4096 ü. 4096	5,5 7,1	*
7.	A. F.	12	Recid. Gastro- enteritis	5. 12. 55 20. 12. 55	2048 2048	128 ü. 4096	6,5 5,0	*
8.	S. J.	2	Gastroenteritis	13. 12. 55 16. 12. 55	1024 256	16 1024	1,3 7,8	*
9.	A. P.	4	Gastro- duodenitis	14. 1. 55 19. 1. 55	512 1024	64 64	6,8 5,7	*
10.	D. E.	7	Duodenitis, gripp. Infekt	9. 2. 51 21. 2. 51	512 2048	1024 2048	6,1 5,2	*
11.	W. J.	1½	Bronchiolitis, Angina	4. 3. 52 8. 4. 52	1024 256	1024 1024	7,7 6,2	
12.	L. M.	1	Chronische Bronchitis	4. 10. 54 4. 4. 55	512 ü. 4096	2048 ü. 4096	7,6 8,9	

* = dissoziiert.

beiden Sondierungen zu sehen, insofern wir nur die Dissoziation beachten; Fall 11 muß aber wegen des unternormalen Fermentwertes als pathologisch betrachtet werden.

Diskussion

Mit unserer Fragestellung suchten wir nach einer Störung in der äußeren Fermentsekretion des Pancreas im Gefolge entzündlicher, das Darmsystem primär nicht betreffender Krankheitsvorgänge. Es ist uns keine Arbeit bekannt, die Ähnliches im Zusammenhang behandelt. Anregungen zum Thema haben wir besonders in den Arbeiten von *Veghelyi*, von *McDougall* und von *Seifert* gefunden; der Ausgangspunkt unserer Fragestellung lag jedoch in klinischen Beobachtungen und in der Frage nach der Pathogenese der sogenannten «sekundären Dyspepsien».

Einen gewissen Vergleich mit unseren Ergebnissen über das Verhalten der

Pancreasfermente erlauben die Untersuchungen von Heck und Pelikahn über die Proteinase im Magen.

Bei Säuglingen mit Infekten lagen die Werte der proteolytischen Aktivität durchschnittlich etwas niedriger als bei gesunden Säuglingen, aber es bestanden keine Parallelen zur Schwere des Krankheitsbildes. Bei darmgestörten Kindern im Säuglingsalter und im späteren Kindesalter ergaben sich sehr uneinheitliche Zahlen. Höchstens eine Tendenz zur Verminderung von Pepsin- und Kathepsinaktivität ist zu beobachten.

Nach unserer Untersuchung reagiert das Pancreas auf parenterale Infekte nur relativ schwach: im Sinne einer geringen Herabsetzung der Diastaseaktivität und einer leichten Erhöhung der Lipaseaktivität; die Trypsinaktivität erweist sich als unbeteiligt. *Von einer eindeutigen Verminderung der Fermentproduktion kann nicht gesprochen werden!*

Bei genauerer Analyse zeigt sich jedoch eine mit dem Schweregrad der Erkrankung an Häufigkeit zunehmende sogenannte «Dissoziation» der Fermentwerte. Unter Dissoziation verstehen wir ein ausgeprägtes Abweichen in der Konzentrationskorrelation. Im Zustand der Gesundheit und bei gemischter Kost stehen die Fermentkonzentrationen in einem relativ festen, gegenseitigen, zahlenmäßigen Verhältnis. Auf das Vorkommen einer solchen «Dissoziation» wurde klinisch schon von Katsch und von Veghelyi hingewiesen. Diese «Dissoziation» ohne pathologische Verminderung der Fermentwerte darf nicht als die Ursache des «sekundären Dyspepsie» angesehen werden.

Zu den Untersuchungsmethoden: Wir erfassen nicht die gesamte Sekretionsleistung des Pancreas, sondern nur die Konzentration der drei Fermente in einer Probe der Spontansekretion. Diese Art der Untersuchung könnte trotz ihrer klinischen Vorzüglichkeit zu grob sein, um geringe Funktionsstörungen zu erfassen. Eine Verdeutlichung der Ergebnisse dürfte deshalb durch die Beachtung der Rhythmik und durch die Erfassung der Sekretion über eine bestimmte Zeitdauer möglich sein. Hier gelangt man jedoch an Fragen der klinischen Verwendbarkeit eines Untersuchungsverfahrens.

Gegen unser Vorgehen zur Duodenalsaftgewinnung dürfte wohl kein Einwand erhoben werden. Das Unterlassen des Magenabsaugens ist berechtigt, da es auch ohne Magendrainage bei funktionstüchtigem Pancreas immer gelingt, alkalischen Duodenalsaft zu gewinnen und das Erhalten der Aktivität der Pancreasfermente bei Ausschaltung der Magenproteinasen gewährt ist (29, 49).

Erlaubt ist es wohl auch, die Duodenalsaftprobe nicht auf Eis zu kühlen, wenn sie binnen höchstens 2 Stunden zur Untersuchung gelangt. Eisgekühlt bleibt die Fermentaktivität des Duodenalsaftes bestimmt für 24 Stunden unverändert (29), bei Zimmertemperatur von höchstens 20 Grad dürfte dies für 2 Stunden auch gesichert sein.

Wünschenswert wäre es hingegen, die häufigen Fermentwerte von «4096

und mehr» bei Trypsin und Diastase näher aufgeteilt zu wissen. Damit wäre vielleicht die Dissoziation deutlicher zum Ausdruck gekommen. Natürlich waren die Bestimmungen rückwirkend nicht mehr zu ergänzen.

Zusammenfassung

1. Nach einer Übersicht über die Physiologie der äußeren Pancreassekretion wird deren pathologische Veränderung bei krankhaften Zuständen kurz besprochen. Die Methoden der Funktionsprüfungen werden diskutiert und die von uns verwendete Methodik angegeben.

2. In einer Untersuchung über die Fermentwerte im Duodenalsaft bei 218 hospitalisierten Kindern konnte mit großer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden, daß die quantitative Fermentaktivität bei *akuten und chronischen parenteralen Infekten* nicht regelmäßig und nur unwesentlich herabgesetzt ist. Die Diastase zeigt sich gegen störende Einflüsse am empfindlichsten.

3. In fast der Hälfte der Fälle kann aber eine Störung beobachtet werden, die sich in einer «Dissoziation» der Fermentleistungen ausdrückt.

4. Die Häufigkeit der «Dissoziation» ist bei chronischen parenteralen Infekten größer als bei akuten.

5. Bei *enteritischen Affektionen* ist die quantitative Fermentleistung des Pankreas häufiger herabgesetzt. Pathologische Fermentwerte sind aber nicht allgemeine Regel. Es besteht ebenfalls in etwas über der Hälfte der Fälle eine «Dissoziation».

6. Die beobachteten pathologischen Veränderungen dürfen nicht als die Ursache einer sekundären Dyspepsie gedeutet werden.

Résumé

1. Après un aperçu sur la physiologie du pancréas externe l'altération pathologique au cours de certaines maladies en est brièvement exposée. Les méthodes d'investigation fonctionnelle sont discutées. La méthode pratiquée est indiquée.

2. D'une étude sur la teneur en ferments dans le suc duodénal de 218 enfants hospitalisés il ressort avec une grande probabilité, que l'activité enzymatique n'est pas réduite régulièrement et d'importance au cours des *infections parentérales aiguës et chroniques*. L'amylase est la plus sensible à réagir aux troubles.

3. Dans près de la moitié des cas une altération peut néanmoins être mise en évidence sous la forme d'une «dissociation» des ferments pancréatiques.

4. La «dissociation» se trouve plus souvent dans les infections parentérales chroniques que dans celles, qui sont aiguës.

5. Au cours des *entérites* l'activité enzymatique est plus fréquemment

réduite. Des valeurs pathologiquement basses ne font toutefois pas la règle. Une «dissociation» s'établit également dans un peu plus que la moitié des cas.

6. Les troubles pathologiques mis en évidence ne peuvent être considérés comme la cause des dyspepsies secondaires.

Riassunto

1. Dopo un sommario sulla fisiologia delle secrezione esterne del pancreas, l'alterazione patologica nelle condizioni morbose è descritta concisamente. I metodi di esame funzionale vengono discussi e quello utilizzato da noi è indicato.

2. In base a ricerche sul tenore in fermenti contenuti nel succo duodenale di 218 bambini ospitalizzati s'è potuto stabilire con grande probabilità che l'attività enzimatica quantitativa durante *infezioni parenterali acute e croniche* non è regolarmente diminuita e comunque non lo è in modo significante. La diastasi è il fermento che più sensibilmente reagisce in seguito a disturbi.

3. Pressochè la metà dei casi presenta però un'alterazione che consiste in una «dissociazione» delle attività fermentative.

4. La «dissociazione» si trova più spesso nelle infezioni parenterale croniche che nelle acute.

5. Nelle *affezioni enteritiche* l'attività fermentale pancreaticata è più spesso ridotta. Valori nettamente patologici non sono però di regola. In oltre la metà dei casi si trova pure qui una «dissociazione».

6. I disturbi patologici osservati non possono essere interpretati come causa di una dispepsia secondaria.

Summary

1. Following a review of physiology of exocrine pancreas, changes of pancreatic excretion under pathological conditions are discussed. Among different methods of investigating pancreatic excretion the used one is detailed.

2. Duodenal juice of 218 hospitalized children was examined for fermental values. It was found with a great probability a quite irregular and unessential depression of quantitative fermental activity in *acute and chronic parenteral infections*. Pancreatic diastasis is found the most sensitive ferment to disturbing influences.

3. Yet in almost 50% of the examined cases it could be observed a disturbance of pancreatic ferments expressed by a "dissociation" of fermental power.

4. Incidence of "dissociation" in chronic parenteral infection is found higher than in acute.

5. In *enteritic affections* quantitative fermental activity of pancreas is

found frequently reduced. There is no regularity of pathologically low fermental values. Also in more than 50% of the cases it was found a "dissociation" of fermental power.

6. The observed alterations are not to be interpreted as the cause of a secondary dyspepsia.

1. Ahrens, R., und Hartmann, F.: *Klin. Wschr.* **30**, 103 (1952). – 2. Ammon, R.: *Dtsch. med. J.* **6**, 609 (1955). – 3. Andersen, D. H.: *Amer. J. Dis. Child.* **56**, 344 (1938). – 4. Andersen, D. H.: *Amer. J. Dis. Child.* **62**, 453 (1941). – 5. Andersen, D. H.: *Amer. J. Dis. Child.* **63**, 643 (1942). – 6. Andersen, D. H.: *J. Pediat.* **30**, 564 (1947). – 7. Andersen, D. H., und di Sant'Agnesse, P. A.: *Amer. Pediat.* **11**, 207 (1953). – 8. Anderson, H. B.: *J. Amer. med. Ass.* **80**, 1139 (1923). – 9. Babkin, B. P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. 2. Aufl. Springer, Berlin 1928. – 10. Babkin, B. P.: Secretory mechanism of digestive glands. 2. Aufl. Edit. Hoeber, New York 1950. – 11. Balzer, E., und Werner, K.: *Acta med. scand., Suppl.* **307** (1955). – 12. Barthelheimer, H., Maring, H., und Stimming, H. J.: *Klin. Wschr.* **33**, 160 (1955). – 13. Bate, G. B., und James, U.: *Arch. Dis. Childh.* **31**, 506 (1956). – 14. Baxter, S. G.: *Amer. J. dig. Dis.* **2**, 108 (1935). – 15. Bille, S. V., und Vahlquist, B.: *Acta paediat. (Uppsala)* **44**, 435 (1955). – 16. Bland, H. J.: *New Engl. J. Med.* **240**, 417 (1949). – 17. Boldyreff, W. N.: *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **59**, 29 (1940). – 18. Clausse, J., Sarrowy, Ch., und Cabannes, R.: *Arch. franç. Pédiat.* **13**, 477 (1956). – 19. Danopoulos, E., und Linardakis, B.: *Klin. Wschr.* **30**, 700 (1952). – 20. Davis, M. L., und Kelsey, W. M.: *Amer. J. Dis. Child.* **81**, 687 (1951). – 21. Davison, W. C.: *Amer. J. Dis. Child.* **29**, 743 (1925). – 22. Demole, M.: *Helv. med. Acta* **7**, 663 (1940/41). – 23. Dreiling, D. A., und Janowitz, H. D.: *Amer. J. Med.* **21**, 99 (1956). – 24. Dreyfuss, A.: *Ann. paediat. (Basel)* **164**, 337 (1945). – 25. Farber, S.: *Arch. Path. (Chicago)* **37**, 238 (1944). – 26. Farber, S., Schwachman, H., und Maddock, C. L.: *J. clin. Invest.* **22**, 827 (1943). – 27. Farber, E., und Popper, H.: *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **74**, 838 (1950). – 28. Farber, E., und Sidransky, H.: *J. biol. Chem.* **222**, 237 (1956). – 29. Free, A. H., und Myers, V. C.: *J. Lab. clin. Med.* **28**, 1387 (1943). – 30. Freudenberg, E.: Physiologie und Pathologie der Verdauung im Säuglingsalter. Springer, Berlin 1929. – 31. Freudenberg, E.: *Mscr. Kinderheilk.* **100**, 242 (1952). – 32. Freudenberg, E.: *Ann. paediat. (Basel)* **183**, 321 (1954). – 33. Friedjung, J.: *Z. Kinderheilk.* **46**, 303 (1928). – 34. Garsche, R.: *Z. Kinderheilk.* **58**, 434 (1936). – 35. Garsche, R.: *Med. Klin.* **45**, 1044 (1950). – 36. Gibbs, G. E.: *Pediatrics* **5**, 941 (1950). – 37. Gibbs, G. E., Bostick, W. L., und Smith, P. M.: *J. Pediat.* **37**, 320 (1950). – 38. Goetze, E., und Piechowski, H.: *Z. ges. inn. Med.* **7**, 1009 (1952). – 39. Goldie, W. L.: *Lancet* **1912/II**, 1295. – 40. Gross, F.: *Jb. Kinderheilk.* **112**, 251 (1926). – 41. Grossman, M. I., Greengard, H., und Ivy, I. C.: *Amer. J. Physiol.* **141**, 48 (1944). – 42. Gschwind, R.: *Ann. paediat. (Basel)* **175**, 169 (1950). – 43. Gülzow, M.: *Klin. Wschr.* **18**, 353 (1939). – 44. Guth, P. H., Komarov, S. A., Shay, H., Style, C., und Zislin, S.: *Amer. J. Physiol.* **187**, 207 (1956). – 45. Hausmann, F.: *Arch. Kinderheilk.* **148**, 135 (1954). – 46. Heck, W., und Pelikahn, H.: *Z. Kinderheilk.* **74**, 30 (1953). – 47. Hess, A. F.: *Amer. J. Dis. Child.* **5**, 268 (1913). – 48. James, Th.: *Arch. Dis. Childh.* **27**, 364 (1952). – 49. Jones, J. A.: *J. Pediat.* **49**, 672 (1956). – 50. Katsch, G., und Gülzow, M.: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse, in Handbuch der inneren Medizin. Bd. 111/2, 4. Aufl. Springer, Berlin 1953. – 51. Kennedy, R. L., und Collett, R. W.: *Amer. J. Dis. Child.* **78**, 80 (1949). – 52. Kitaigorodskaja, O.: *Z. Kinderheilk.* **50**, 748 (1931). – 53. Klumpp, T. C., und Neale, V. A.: *Amer. J. Dis. Child.* **40**, 1215 (1930). – 54. Krikent, O. K.: *Zbl. Kinderheilk.* **30**, 152 (1935). – 55. Lagerlöf, H. O.: *Acta med. scand. Suppl.* **128** (1942). – 56. Lindenschmidt, T. O.: *Klin. Wschr.* **34**, 544 (1956). – 57. May, Ch. D., und Lowe, Ch. U.: *J.*

Pediat. **34**, 663 (1949). – 58. *McDougall, C.*: Pediatrics **5**, 114 (1950). – 59. *Mester, A., Radek, M., und Kadas, L.*: Arch. Kinderheilk. **145**, 59 (1952). – 60. *Michaud, P.*: Praxis **1952**, 624. – 61. *Müller, W. P.*: Diss. Basel 1944. – 62. *Newsome, J.*: Gastroenterologia (Basel) **74**, 257 (1948/49). – 63. *Otto, H.*: Klin. Wschr. **19**, 519 (1940). – 64. *Preibisch, W.*: Gastroenterologia (Basel) **81**, 206 (1954). – 65. *Rominger, E.*: Arch. Kinderheilk. **146**, 193 (1953). – 66. *Sauerbrei, H. U.*, und *Starke, K. B.*: Mschr. Kinderheilk. **97**, 29 (1949). – 67. *Sauter, E. K.*: Med. Mschr. **9**, 436 (1955). – 68. *Seifert, G.*: Beitr. path. Anat. **114**, 1 (1954). – 69. *Seifert, G.*: Die Pathologie des kindlichen Pankreas. VEB Thieme, Leipzig 1956. – 70. *Sharp, G.*: Brit. med. J. **1908**/I, 808. – 71. *Simon, H.*: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **32**, 83 (1927). – 72. *Stransky, E.*, und *Davis-Lawas, D.*: Ann. paediat. (Basel) **174**, 226 (1950). – 73. *Stevens, A.*: Arch. Pediat. **42**, 333 (1925). – 74. *Tarasov, N. J.*: Zbl. Kinderheilk. **48**, 329 (1953). – 75. *Thomas, J. E.*: Trans. N. Y. Acad. Sci., Ser. 2, **14**, 310 (1952). – 76. *Thomas, J. E.*: Acta gastro-ent. belg. **15**, 811 (1952). – 77. *Thompson, M. D.*, und *Trowell, H. C.*: Lancet **1952**/I, 1031. – 78. *Véghelyi, P. V.*: Amer. Pediat. **4**, 94 (1949). – 79. *Véghelyi, P. V.*: Amer. J. Dis. Child. **74**, 45 (1947). – 80. *Véghelyi, P. V.*: Acta paediat. (Uppsala) **36**, 128 (1948). – 81. *Véghelyi, P. V.*: Acta paediat. (Uppsala) **36**, 483 (1948). – 82. *Véghelyi, P. V.*: Amer. Pediat. **3**, 749 (1949). – 83. *Véghelyi, P. V.*, *Kémény, T. T.*, *Pozsonyi, J.*, und *Sòs, J.*: Amer. J. Dis. Child. **80**, 390 (1950). – 84. *Véghelyi, P. V.*, *Kémény, T. T.*, und *Pozsonyi, J.*: Amer. J. Dis. Child. **79**, 658 (1950).

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Hottinger meinen besten Dank für die Förderung der vorliegenden Arbeit abstatten. Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. H. Berger für seine bereitwilligen Ratschläge bestens danken, sowie auch Herrn PD Dr. E. Batschelet für die Beratung in statistischen Fragen.

